

ОСОБЕННОСТИ ФИЗИОЛОГИИ ПРОЛАКТИНА И СПОСОБЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЕГО СЕКРЕЦИИ

Витебский государственный
медицинский университет

Со времени обнаружения пролактина (ПРЛ) в 1928г., как лактогенной субстанции гипофиза коров, обнаружено более 200 других его эффектов. ПРЛ оказывает прямое или опосредованное метаболическое действие практически на все виды тканей. В настоящей работе собраны сведения об основных доказанных, а также требующих дальнейшего уточнения свойствах и эффектах ПРЛ, о нарушениях секреции ПРЛ и способах их медикаментозной коррекции.

Пролактин (ПРЛ) – белковый гормон, секретируемый преимущественно лактотрофами передней доли гипофиза, которые составляют от 11 до 29% всего клеточного состава аденогипофиза. ПРЛ человека состоит из 199 аминокислот. Около 16% его аминокислотного состава гомологично структуре молекулы соматотропного гормона (СТГ), 13% – плацентарному лактогену.

В гипофизе и крови ПРЛ представлен формами с различными молекулярными массами: мономерная – 23 кДа; димерная – 48-56 кДа, полимерная – 150 кДа, гликозилированная – 25 кДа, формы с молекулярной массой 16 кДа и 21 кДа. Наиболее типично преобладание низкомолекулярного ПРЛ с молекулярной массой 23 кДа, представляющего собой физиологически наиболее активную форму [9]. Последняя определяется у большинства здоровых людей, в условиях физиологической гиперпролактинемии при беременности и у больных с классическим течением синдрома персистирующей галакто-амеореи. Доля ПРЛ 23 кДа составляет 60-90% от общего количества иммунореактивного ПРЛ [54]. Формы ПРЛ 48-56 кДа и ПРЛ 150 кДа обычно выявляются в крови в небольших количествах, отличаются от мономерной по биохимическим и функциональным характеристикам и обладают более низкой активностью. Вместе с тем, у некоторых пациентов с гиперпролактинемией соотношение форм с высокой и низкой молекулярной массой может меняться в сторону преобладания высокомолекулярной формы ПРЛ, доля которой может достигать 90% [7]. Разнообразие молеку-

лярных форм ПРЛ, обусловлено посттрансляционной модификацией, включающей гликозилирование, фосфорилирование и протеолиз белка 23 кДа. Гликозилированная форма ПРЛ отличается от ПРЛ 23 кДа присоединением олигосахаридной цепи и соответственно более высокой молекулярной массой – 25 кДа. Гликозилированная форма ПРЛ составляет 15-25% от всего ПРЛ [45,48], а биологическая активность этой формы в 4-5 раз меньше по сравнению с негликозилированной формой [20,56]. В гипофизе и сыворотке крови иногда выявляется ПРЛ с мол. м. 21 кДа, представляющий собой сплайсинговую форму ПРЛ. Недавно был выявлен ПРЛ с молекулярной массой 16 кДа, обладающий мощным ингибиторным действием на образование новых капиллярных сосудов. Было установлено, что клетки эндотелия сосудов имеют специфические рецепторы к фрагменту ПРЛ 16 кДа, отличающиеся структурно и функционально от классических рецепторов ПРЛ [28]. ПРЛ 16 кДа комплексируется рецепторами почек с высокой аффинностью, превышающей в 30 раз аффинность ПРЛ с мол. м. 23 кДа. Рецепторы к ПРЛ 16 кДа обнаружены в печени [13], мозге [53], в эндотелии [28].

В нормальном гипофизе содержится от 50 до 200 мкг ПРЛ (в среднем 100 мкг). В плазме крови верхняя граница нормы содержания ПРЛ у мужчин составляет 10 мкг/л, у женщин – 15 мкг/л. Время полужизни гормона в плазме – 30-40 мин. Однако его биологический эффект сохраняется значительно дольше, за счет прочной связи с рецепторами (время полужизни ПРЛ, связанного с рецепторами, составляет 2 дня).

ПРЛ в гипофизе выявляется на 5-7-й неделе эмбрионального развития, и с 20-й недели беременности содержание ПРЛ прогрессивно увеличивается. К концу беременности содержание ПРЛ в сыворотке крови плода достигает 150 мкг/л. По мнению большинства исследователей, такая гиперсекреция ПРЛ индуцирована эстрогенами матери. После родов концентрация ПРЛ в сыворотке крови снижается и к 4-6-й неделе после родов достигает уровня, наблюдаемого у взрослых [2].

Секреция ПРЛ имеет пульсирующий характер и подвержена суточным колебаниям. Амплитуды высвобождения ПРЛ повторяются каждые 95 мин, т.е. 14 за 24 ч. Высота таких амплитуд наивысшая в период сна, минимальная – около полудня. При пролактиномах суточный ритм секреции ПРЛ исчезает, но пульсирующее высвобождение ПРЛ остается [7].

Ген, ответственный за синтез ПРЛ, локализуется на 6-й хромосоме [17]. В период эмбрионального развития передней доли гипофиза в начале экспрессируется ген, ответственный за синтез Pit-1 белка, являющегося активатором гена соматотропного гормона (СТГ), ПРЛ и тиреотропного гормона (ТТГ). Мутация этого гена сопровождается недостаточностью секреции СТГ, ПРЛ и ТТГ и приводит к патологии, клиническая картина которой сопровождается задержкой психического развития и резко выраженной задержкой роста. Ген, кодирующий гипофизарный транскрипционный активатор (Pit-1), идентифицирован, изолирован и клонирован [27]. Он содержит два белковых домена, которые необходимы для связывания с участками ДНК, ответственными за кодирование СТГ, ПРЛ и b-субъединицы ТТГ. Помимо Pit-1, в транскрипции гена ПРЛ участвуют эстрадиол, тиролиберин, глюкокортикоиды, дофамин, эпидермальный фактор роста и ряд вторичных мессенджеров, таких, как цАМФ, ионы кальция и диацилглицерин.

Гены, ответственные за синтез рецепторов к ПРЛ и СТГ, локализуются на 5-й хромосоме (5p13-14). В семью рецепторов СТГ/ПРЛ включают также рецепторы к различным цитокинам (интерлейкин-2 или ИЛ-2; ИЛ-3; ИЛ-4; ИЛ-5; ИЛ-6; ИЛ-7; гранулоцитарный фактор; гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий факторы). Полагают, что имеется две подгруппы рецепторов к ПРЛ – короткая и длинная форма (транскрипты 2,5-3 kb и 7,3 kb) [30]. Как и большинство белковых гормонов, ПРЛ регулирует количество собственных рецепторов в тканях. Причем, в отличие от других гормонов, повышение уровня ПРЛ в крови ведет к увеличению числа его рецепторов в тканях [37].

РЕГУЛЯЦИЯ ВЫДЕЛЕНИЯ И СЕКРЕЦИЯ

Секреция ПРЛ контролируется преимущественно гипоталамусом, который продуцирует факторы, стимулирующие или тормозящие продукцию гормона. Главным ингибирующим фактором является дофамин, который синтезируется в нейронах паравентрикулярных и серобугорных ядер, а также в нейронах ядра воронки и дугообразного ядра гипоталамуса. Аксоны этих нейронов заканчиваются на сосудах портальной системы гипофиза в области срединного возвышения. Дофамин поступает с кровотоком к клеткам передней доли гипофиза и активирует меха-

низм, ингибирующий высвобождение ПРЛ [7]. Дофамин оказывает свое ингибирующее действие на лактотрофы посредством специфических рецепторов. Идентифицировано 2 типа дофаминовых рецепторов D1 и D2. Рецепторы D1 типа стимулируют, а рецепторы D2 угнетают аденилатциклазу [32]. Дофамин и его агонисты стимулируют D2 рецепторы, что приводит к ингибированию аденилатциклазы, уменьшению количества внутриклеточного цАМФ, синтеза фосфоинозитола, арахидоновой кислоты и обмена фосфолипидов с последующим снижением высвобождения и секреции ПРЛ. Дофамин угнетает также деление клеток и синтез ДНК, что сопровождается исчезновением секреторных гранул в пролактотрофах и стимулированием процессов кринофагии.

Основным стимулятором секреции ПРЛ является тиролиберин, что впервые установлено в 1971 году [63]. Тиролиберин отождествляют с пролактолиберином, наряду с этим существует точка зрения в том, что это различные гормоны.

Таким образом, основными физиологическими регуляторами секреции пролактина признаются дофамин и тиролиберин. Помимо них в регуляции секреции пролактина могут участвовать следующие вещества:

Стимуляторы	Блокаторы
Серотонин	Норадреналин
β-Эндорфин	Адреналин
Энкефалины	Ацетилхолин
Простагландин E1 и E2	Прогестерон
Мелатонин	Соматостатин
Окситоцин	
Вазопрессин	
Эстрогены	
Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП)	
RN-27 (пептид-гистидин-изолейцин)	
Нейротензин	
Субстанция Р	

Серотонин. Серотонинергический механизм играет большую роль в процессах высвобождения ПРЛ [65]. Введение серотонина в 3-й желудочек мозга приводит к гиперпролактинемии, в то время как угнетение синтеза серотонина парахлорфенилаланином блокирует высвобождение ПРЛ в ответ на физиологическую стимуляцию. Серотонин оказывает влияние на секрецию ПРЛ также через стимуляцию высвобождения ВИП [22].

Эндорфины и энкефалины. Стимулирующие эффекты морфина на секрецию ПРЛ у человека послужили основанием для изучения влияния мет-энкефалина и б-эндорфина, веществ, связывающихся с опиатными рецепторами, на секрецию этого гормона. Установлено, что эндогенные опиаты активируют пресинаптические опиатные рецепторы, локализованные на тубероинфундибулярных дофаминергических нервных окончаниях, приводя к стимуляции секреции ПРЛ [31].

Мелатонин. Влияние эпифиза и его гормона мелатонина на синтез и секрецию ПРЛ изучено недостаточно. Мелатонин способствует накоплению серотонина в среднем мозге и гипоталамусе, поэтому не исключено, что серотонин является конечным звеном в системе ингибирующего контроля со стороны эпифиза на гипоталамо-гипофизарную систему. Повышение уровня мелатонина, следовательно, может сопровождаться увеличением секреции ПРЛ. Кроме того, показано, что эпифиз является источником тиролиберина [66].

Катехоламины, как и дофамин, угнетают секрецию ПРЛ. Кроме того, вещества, изменяющие активность ферментов, участвующих в биосинтезе и метаболизме катехоламинов, также могут влиять на синтез и секрецию ПРЛ. Так, прогестерон снижает активность тирозин-3-монооксигеназы, и в результате может повышать секрецию ПРЛ. Аналогичное действие оказывает резерпин и ряд других веществ. Тиреоидные гормоны ускоряют превращение ДОФА в дофамин. Нарушение этого превращения при дефиците тиреоидных гормонов может быть одной из причин развития гиперпролактинемии при гипотиреозе.

В гипоталамусе имеется еще ряд веществ, обладающих активностью пролактолиберина: ВИП, окситоцин, вазопрессин, пептид-гистидин-изолейцин-27 или РН1-27 [18,23]. Показано, что ВИП стимулирует непосредственно секрецию пролактина гипофизом. Концентрация этого гормона в области срединного возвышения гипоталамуса человека наивысшая по сравнению с другими областями ЦНС. Внутривенная инфузия ВИП у человека приводит к высвобождению ПРЛ. В клетках передней доли гипофиза ВИП исключительно комплексируется с соответствующими рецепторами, локализованными на лактотрофах, приводя к повышению уровня аденилатциклазы и цАМФ с последующим повышением высвобождения ПРЛ и транскрипции гена. Пролактинвысвобождающим действием обладают также

окситоцин [67] и предшественник вазопрессин-нейрофизина, представляющего собой гликопептид, состоящий из 39 аминокислотных остатков [51].

Эстрогены оказывают стимулирующее влияние на секрецию ПРЛ как путем прямого воздействия на ген, ответственный за его синтез, так и, вероятно, вследствие уменьшения количества рецепторов к дофамину на пролактотрофах [16, 61].

Противоречивыми являются сведения о влиянии на секрецию ПРЛ таких веществ как: гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), гистамин, тестостерон.

До сих пор остается не решенным вопрос о самостоятельности существования пролактостатина и пролактолиберина. Многочисленные исследования, проведенные в последние годы, позволили усомниться в существовании пролактостатина. В настоящее время считают, что гипоталамическим фактором, угнетающим выделение ПРЛ (т.е. пролактостатином), является дофамин. Хотя не исключена возможность, что дофамин все-таки стимулирует секрецию и высвобождение реально существующего пролактостатина.

Способностью высвобождать ПРЛ обладает тиролиберин. В этой связи высказывались предположения, что тиролиберин и пролактолиберин являются одним и тем же веществом. Однако установлено, что ритм секреции этих двух гормонов различен и пики повышения их уровня в крови не совпадают. Кроме того, акт сосания, который стимулирует высвобождение ПРЛ до очень высоких цифр, не сопровождается одновременным повышением уровня ТТГ в сыворотке крови. С другой стороны, при первичном гипотиреозе, при котором уровень тиролиберина и ТТГ повышен, часто наблюдается или увеличе-

Ткань/тип клеток	Биологические жидкости
Головной мозг /нейрон	Спинальная жидкость
Гипофиз/лактотроф	слезы
Слезная железа /эпителий	молоко
Тимус/тимоцит	сыворотка крови
Лимфоузлы/эпителий	моча
Потовая железа /эпителий	фолликулярная жидкость
Молочная железа /эпителий	амниотическая жидкость
Селезенка/лимфоцит	
Кожа/фибробласт	
Миометрий/миоцит	

ние содержания ПРЛ в сыворотке крови, или его повышенный ответ на стимуляцию при нормальной исходной концентрации. Можно считать, что в этих случаях снижение уровня тироидных гормонов в крови приводит к увеличению чувствительности пролактотрофов к тиролиберину. Наряду с этим существует предположение, что гипотироз сопровождается изменениями в биосинтезе дофамина, чем и объясняется развитие гиперпролактинемии. В связи с этим было сделано предположение, что тиролиберин не единственный пролактинстимулирующий фактор. Предполагается, что наряду с тиролиберином гипоталамус вырабатывает специфический фактор, стимулирующий секрецию ПРЛ – пролактолиберин. Однако химическая природа этого вещества до сих пор не установлена [64].

ВНЕГИПОФИЗАРНАЯ СЕКРЕЦИЯ И ОРГАНЫ-МИШЕНИ

До недавнего времени предполагалось, что пролактин синтезируется исключительно в гипофизе. Однако иммуногистохимические методы исследования позволили обнаружить наличие пролактина в других тканях.

ИСТОЧНИКИ ВНЕГИПОФИЗАРНОЙ СЕКРЕЦИИ ПРОЛАКТИНА

Установлено, что децидуальные клетки эндометрия продуцируют ПРЛ, который по своим химическим, иммунологическим и биологическим свойствам идентичен гипофизарному [26]. Такой локальный синтез ПРЛ определяется с начала процесса децидуализации, нарастает после имплантации оплодотворенной яйцеклетки, достигает пика к 20-25-й неделе беременности и снижается непосредственно перед родами. Главным стимулирующим фактором децидуальной секреции является прогестерон, классические регуляторы гипофизарного пролактина – дофамин, ВИП, тиролиберин – в данном случае реального влияния не оказывают.

Практически все молекулярные формы ПРЛ обнаруживаются в амниотической жидкости, источником его синтеза является децидуальная ткань. Предполагается, что децидуальный ПРЛ предотвращает отторжение оплодотворенной яйцеклетки при имплантации, подавляет сократительную активность матки во время беременности, способствует развитию иммунной системы и образованию сурфактанта у плода,

участвует в осморегуляции. ПРЛ вырабатывается также плацентой.

ПРЛ вырабатывается клетками миометрия [62], однако значение этой продукции ПРЛ, как основной, так и гликозилированной формы, остается не ясным.

Было обнаружено, что лейомиомы матки (доброкачественная опухоль матки из гладкомышечных клеток) секретируют ПРЛ, идентичный по иммунологическим и хроматографическим характеристикам гипофизарному ПРЛ [52].

ПРЛ обнаружен в грудном молоке человека и ряда млекопитающих животных. Накопление гормона в секрете грудных желез обусловлено как транспортом его из окружающих альвеолярные клетки капилляров, так и локальным синтезом. В настоящее время убедительной корреляции между уровнем циркулирующего ПРЛ и заболеваемостью раком грудных желез не выявлено, однако наличие местной продукции гормона не позволяет полностью исключить его роль в развитии этих опухолей [25,36].

Наличие ПРЛ выявлено в ликворе, причем стабильная концентрация гормона сохраняется и после гипофизэктомии, что указывает на возможность продукции ПРЛ нейронами головного мозга. Предполагается, что в головном мозге гормон может выполнять множество функций, включая обеспечение постоянства состава ликвора, митогенное воздействие на астроциты, контроль за выработкой различных рилизинговых и ингибирующих факторов, регуляцию смены циклов сна и бодрствования, модификацию пищевого поведения.

Установлен факт продукции ПРЛ кожей и связанными с ней экзокринными железами [59, 50]; потенциальным источником местного синтеза являются фибробласты соединительной ткани [19]. Предполагается, что ПРЛ может регулировать концентрацию соли в потовой и слезной жидкости, стимулировать пролиферацию эпителиальных клеток, усиливать рост волос. Гиперпролактинемия, вероятно, внегипофизарного генеза, часто присутствует при онкологических заболеваниях [21].

В целом физиологическая значимость эктопической продукции ПРЛ пока не ясна. Возможно, внегипофизарный ПРЛ может действовать как цитокин, и его паракринное и аутокринное действие важно для обеспечения жизнедеятельности организма.

Биологическое действие ПРЛ многообразно. ПРЛ влияет на: 1) репродукцию и лактацию; 2) водно-солевой обмен; 3) морфогенез и рост; 4) обмен веществ; 5) поведенческие реакции; 6) иммунорегуляцию и 7) эктодерму и кожу; 8) осмотическое равновесие в организме. Имеются данные, что ПРЛ предупреждает избыточную потерю натрия и воды почками, т.е. является синергистом других гормонов, ответственных за поддержание водно-электролитного обмена в организме [49].

Биологические эффекты ПРЛ осуществляется через взаимодействие с соответствующими рецепторами, которые обнаружены в клетках молочных желез, половых органов, печени, почек, гипоталамуса, лимфоидной ткани, надпочечников, островков Лангерганса, моноцитах и др. Практически все иммунокомпетентные клетки экспрессируют рецептор ПРЛ. Экспрессия гена ПРЛ на лимфоцитах указывает на влияние ПРЛ на созревание, дифференциацию и пролиферацию этих клеток. Установлено, также, что тимоциты и лимфоциты человека синтезируют и секретируют ПРЛ [1]. Гиперпролактинемия нередко сопровождается такими аутоиммунными заболеваниями, как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, рассеянный склероз [4,10]. Уровень гормона превышает норму у большинства больных с острым миелолейкозом. Гиперпролактинемия значительно активирует миграцию макрофагов и их фагоцитарную активность в области раны, что способствует ускорению процесса заживления раны [8]. Эти данные указывают на то, что ПРЛ свойственны иммуномодуляторные свойства [68].

ПРЛ стимулирует анаболические процессы в организме, а у низших животных участвует в процессах роста и метаморфоза. У человека ПРЛ играет роль в тканевой дифференциации и органном развитии у плода [34].

Одним из основных свойств ПРЛ является его влияние на развитие молочных желез и лактацию [39]. Вместе с эстрогенами яичника ПРЛ способствует росту молочных желез, и в период беременности уровень его в сыворотке значительно повышен. Влияние ПРЛ на молочную железу (МЖ) начинается в пубертатном периоде, когда гормон в комплексе с эстрогенами, кортикостероидами, инсулином, СТГ и тиреоидными гор-

монами обеспечивает формирование нормально-го строения железы. ПРЛ стимулирует образование белковых компонентов молока, активируя также ферменты углеводного обмена. ПРЛ является мощным регулятором биосинтеза лактозного углеводного компонента молока. Повышение уровня ПРЛ является хроническим стимулятором МЖ и важнейшим фактором, определяющим типичное нагрубание молочных желез, мастодию – основные клинические проявления предменструального синдрома.

Особо важную роль играет ПРЛ в послеродовом периоде. У женщин детородного возраста (не беременных и не кормящих) среднее содержание ПРЛ не намного превышает его уровень у мужчин [40]. У беременных содержание ПРЛ увеличивается, максимальный уровень ПРЛ (200 нг/мл и более) отмечен непосредственно перед родами. В течении первой недели после родов содержание ПРЛ у кормящих матерей быстро уменьшается. В последующие 2-3 недели его концентрация возвращается к исходному уровню, предшествующему беременности. Характерно, что высокая концентрация ПРЛ поддерживается в крови только в период сосания. Как только раздражение рецепторов железы прекращается, содержание его быстро уменьшается. Частое и продолжительное вскармливание детей способствует поддержанию ПРЛ на высоком уровне в течение более длительного времени.

ПРЛ является также лютеотропным гормоном, он поддерживает существование желтого тела и образование им прогестерона. Однако роль ПРЛ в поддержании функции желтого тела еще полностью не ясна. Считают, что значение ПРЛ для поддержания активности желтого тела состоит в том, что он обеспечивает достаточный уровень пула эфиров холестерина и предупреждает индукцию ферментов, которые принимают участие в катаболизме холестерина.

Динамика содержания ПРЛ в течении менструального цикла у здоровых женщин имеет следующий характер. В фолликулиновую фазу его уровень составляет в среднем 8,2 нг/мл, затем повышается перед овуляцией до 13,8 нг/мл и достигает максимальной величины в лютеиновую фазу (30,2 нг/мл). В конце цикла его содержание возвращается к исходным цифрам (14,4 нг/мл).

У мужчин во всех органах репродуктивной системы обнаружены рецепторы к ПРЛ. Уровень содержания ПРЛ у лиц мужского пола подвер-

жен возрастным изменениям. У мальчиков от 3 до 15 лет происходит снижение концентрации ПРЛ в плазме крови. Уровень гормона, характерный для взрослого мужчины, устанавливается к 9-11 годам, что объясняется постепенным становлением дофаминергической регуляции секреции ПРЛ. ПРЛ не определяет половую ориентацию: уровень его у гомо- и гетеросексуалов одинаков [35]. ПРЛ, связываясь с рецепторами на плазматической мембране клеток Лейдига семенников, значительно усиливает действие лютеинизирующего гормона на стероидогенез в этих клетках и тем самым опосредованно влияет на гормональную регуляцию сперматогенеза. В физиологических условиях при резком повышении концентрации ПРЛ в крови – усиливается секреция тестостерона. Полагают, что связанный со сном пик секреции тестостерона у мужчин частично обусловлен увеличением содержания ПРЛ в плазме крови. При длительной гиперпролактинемии происходит нарушение продукции тестостерона. ПРЛ присутствует в эякуляте, причем его уровень выше, чем в крови. Большая часть гормона выделяется предстательной железой и семенными пузырьками [14].

В последние годы появились сообщения, указывающие на влияние ПРЛ на процессы ангиогенеза в организме и процессы метаболизма в костной ткани.

В 1997 году было обнаружено [28], что ПРЛ с молекулярной массой 16 кДа подавляет базальную пролиферацию клеток эндотелия и митогенное действие основного фактора роста фибробластов и фактора роста эндотелия сосудов, являющихся мощными стимуляторами ангиогенеза. Вскоре были обнаружены специфические рецепторы на поверхности клеток эндотелия, связывающихся с 16 кДа ПРЛ и не взаимодействующие с нативным ПРЛ с молекулярной массой 23 кДа. Получены также указания на образование антиангиогенного фрагмента ПРЛ в гипоталамо-гипофизарной системе, однако значимость этого продуцируемого белка остается на выясненной.

Впервые о снижении минеральной насыщенности кости у женщин с гиперпролактинемическим гипогонадизмом сообщалось в 1980 году [42], в дальнейшем было установлено снижение уровня остеокальцина – маркера функции остеобластов [60]. В последние годы установлено опосредованное влияние ПРЛ на костный метаболизм через воздействие на обмен витамина D и всасывания кальция в кишечнике. В 1999 году опубликованы данные, указывающие на прямое участие ПРЛ в обменных процессах в костной ткани. Было установлено, что остеобласты, но не остеокласты, экспрессируют рецепторы к ПРЛ. Гистоморфометрические исследования, проведенные на мышах, показали, что отсутствие ПРЛ-рецепторов ведет к уменьшению в костях уровня кальция [24].

К эффектам ПРЛ, требующим дальнейшего уточнения относятся его влияние на сердечную деятельность и обменные процессы в почках. В сердце ПРЛ стимулирует b-рецепторы, что приводит к стимуляции сердечной деятельности, увеличению частоты сердечных сокращений, способствуя тем самым развитию гиперкинетического типа кровообращения [38]. В 1980 году в эпителии почечных канальцев были обнаружены рецепторы к ПРЛ [47]. Увеличенному содержанию ПРЛ в плазме крови при ХПН посвящено много работ [43, 44, 45, 55], однако, окончательного мнения о механизме изменения уровня ПРЛ нет. Содержание его в крови возрастает пропорционально прогрессированию диабетической нефропатии [6]. Причиной может быть изменение клиренса метаболизма гормона, а также резистентность пролактотрофов к ингибирующему эффекту дофамина, при ХПН.

К эффектам ПРЛ, требующим дальнейшего уточнения относятся его влияние на сердечную деятельность и обменные процессы в почках. В сердце ПРЛ стимулирует b-рецепторы, что приводит к стимуляции сердечной деятельности, увеличению частоты сердечных сокращений, способствуя тем самым развитию гиперкинетического типа кровообращения [38]. В 1980 году в эпителии почечных канальцев были обнаружены рецепторы к ПРЛ [47]. Увеличенному содержанию ПРЛ в плазме крови при ХПН посвящено много работ [43, 44, 45, 55], однако, окончательного мнения о механизме изменения уровня ПРЛ нет. Содержание его в крови возрастает пропорционально прогрессированию диабетической нефропатии [6]. Причиной может быть изменение клиренса метаболизма гормона, а также резистентность пролактотрофов к ингибирующему эффекту дофамина, при ХПН.

НАРУШЕНИЯ СЕКРЕЦИИ ПРОЛАКТИНА

Как повышенное, так и пониженное содержание уровня ПРЛ в крови может сопровождать или вызывать различные нарушения в организме. Чаще нарушение секреции ПРЛ проявляется гиперпролактинемией, гипопролактинемия встречается редко и служит признаком гипоталамо-гипофизарных растройств.

Наиболее общие причины нарушения секреции ПРЛ представлены ниже:

Причины гиперпролактинемии

(И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко; М.И. Дедов; Х. Карлсон; Р. Спарк; Р. Ребар).

Физиологические

Раздражение соска у мужчин и женщин
Беременность
Послеродовый период
Стресс
Прием пищи
Половой акт у некоторых женщин
Сон
Гипогликемия
Ранний грудной возраст (до 3 мес)
Венепункция

Патологические

Состояния, приводящие к нарушению функции гипоталамуса

Идиопатическая галакторея (предположительно нарушение секреции дофамина).

Опухоли гипоталамуса

Инфильтрация гипоталамуса неопухолевой природы

Саркоидоз

Болезнь Хенда-Шюллера-Крисчена

(гистiocитоз Х)

Туберкулез

Последствия энцефалита

Черепно-мозговая травма

Состояния, приводящие к нарушению функции гипофиза

Пролактинсекретирующие опухоли гипофиза

Другие опухоли (краниофарингиома, герминома, менингиома, киста или киста кармана Ратке)

Синдром пустого турецкого седла

Хирургическая перерезка ножки гипофиза и другие ее повреждения

Другие заболевания

Поражение периферических эндокринных желез

Первичный гипотироз

Недостаточность надпочечников

Поликистоз яичников

Врожденная дисфункция коры надпочечников

Эстрогенпродуцирующая опухоль

Эктопическая продукция пролактина

Бронхогенный рак

Гипернефрома

Повреждения грудной стенки

Послеоперационные рубцы

Травма

Новообразования в стенках грудной клетки

Опоясывающий лишай

Хроническая почечная недостаточность

Цирроз печени

Синдром поликистозных яичников

Частое выскабливание полости матки

Эпилептический припадок

Хронический простатит

Фармакологические

Психотропные средства

Фенотиазины

Трициклические антидепрессанты

Бутирофеноны (галоперидол)

Бензамиды (метокситрамид, сульпирид)

Гипотензивные средства

Резерпин

α-Метилдофа

Блокаторы кальциевых каналов

Верапамил

Пероральные контрацептивы и другие экзогенные контрацептивы

Тиролиберин, ВИП.

Блокаторы H₂ рецепторов

Циметидин

Опиаты и кокаин

Гипопрولاктинемия

Патологические

Синдром Шиена

Изолированный дефицит гонадотропных гормонов

Фармакологические

Лизурид

Метисергид

Перголид

Клонидин

Пиридоксин

Толбутамид

Ингибиторы МАО при однократном применении.

Наиболее часто в клинической практике встречается гиперпролактинемический синдром.

Нарушение ритма менструаций по типу олигоменореи и аменореи в сочетании с галактореей различной степени уже при первичном обследовании больных позволяет заподозрить повышенный уровень ПРЛ. При регулярном ритме менструаций гиперпролактинемия встречается в 4-5% случаев и практически всегда носит транзиторный характер. Сочетание синдрома поликистозных яичников и гиперпролактинемии встречается в 20% случаев. Клиническими особенностями является нарушение ритма менструаций, преимущественно по типу олигоменореи (70%), галакторея (25%) и стойкая ановуляция (100%) с или без повышения уровня андрогенов. В случае предменструального синдрома циклическая гиперпролактинемия во 2 фазе цикла наблюдается у 10-15% больных. При климактерическом синдроме гиперпролактинемия отмечается у 10-15% больных [11].

У мужчин повышение уровня ПРЛ сопровождается снижением полового влечения, потенции, галактореей, развитием гинекомастии [3]. При гиперпролактинемии эректильная импотенция встречается в 80% случаев, преждевременная эякуляция – в 11%, анэякуляция без оргазма – в

4%, сниженное половое удовлетворение – в 2,6% [41]. Импотенция при гиперпролактинемии обусловлена влиянием ПРЛ на сокращение гладких мышц кавернозного тела полового члена [24,57], кроме того ПРЛ влияет на эрекцию и эякуляцию через дофаминергическую систему мозга [15]. О большой роли гиперпролактинемии в нарушении половой функции у мужчин свидетельствуют положительные результаты назначения специфического ингибитора секреции ПРЛ бромкриптина у больных с нарушением либидо и потенции [46]. Более чем у половины больных со смешанной половой дисфункцией гиперпролактинемия сочетается со сниженной концентрацией тестостерона [5]. Механизм развития половой дисфункции у мужчин не ясен. Наибольшая роль отводится нарушению процесса превращения тестостерона в его активный метаболит 5- α -дигидротестостерон [46,58]. Гиперпролактинемия может оказывать влияние на уровень половых гормонов и опосредованно, через гонадотропины. Низкая концентрация ЛГ при гиперпролактинемии, а следовательно, и гипогонадизм у мужчин могут быть обусловлены нарушением пульсирующего высвобождения гонадолиберина с последующим снижением амплитуды и частоты пульсов ЛГ и уменьшением секреции тестостерона. Параллельно с этим нарастает концентрация эстрогенов. Подобный гормональный фон ведет к изменению практически всех элементов сексуального поведения мужчин. Гиперпролактинемия может сопровождаться некоторым уменьшением и размягчением яичек. При развитии синдрома гиперпролактинемии в препубертатном периоде характерны евнухоидизм, отсутствие вторичных половых признаков, отсутствие либидо, половое недоразвитие. Отмечается гипоплазия яичек, менее выраженная, чем при истинном гипогонадизме [12].

Общими симптомами гиперпролактинемии встречающиеся как у женщин так и у мужчин являются: лакторея, остеопороз, а также головная боль, нарушение полей и остроты зрения (обычно обусловлены аденомой гипофиза).

Степень выраженности лактореи определяют, исходя из характера выделений, от нескольких капель при сильном надавливании на молочную железу до спонтанной лактореи:

± интермиттирующая (непостоянная галакторея);

+ одиночные капли при надавливании;

+ + обильное выделение при несильном надавливании;

+ + + спонтанное выделение из молочных желез.

Иногда, даже при выраженной гиперпролактинемии, галакторея отсутствует. У мужчин гиперпролактинемия сопровождается гинекомастией в 15% случаев, у 0,5% больных отмечается галакторея [12]. У больных с нелеченной гиперпролактинемией постепенно уменьшается плотность кости и развивается остеопороз, сопровождающийся болями. Степень выраженности остеопороза у мужчин несколько меньше по сравнению с женщинами [2]. Очень часто в основе гиперпролактинемии лежит опухоль гипофиза (микро- и макропролактиномы). Для диагностики пролактином гипофиза используют КТ и МРТ, функциональные пробы с тиролиберин, метоклопрамидом, кроме того косвенным признаком может служить уровень содержания ПРЛ в плазме крови >200 нг/мл, тогда как его уровень до 30-50 нг/мл может быть обусловлен как микроаденомой, так и функциональными нарушениями гипоталамо-гипофизарной системы.

Гипопролактинемия – редко встречающееся состояние, характерно для синдрома Шиена и для изолированного дефицита гонадотропных гормонов, а также возникает при приеме некоторых лекарственных препаратов. При синдроме Шиена, вследствие значительного снижения гипофизарного кровотока, в результате послеродового кровотечения, развивается гипоксия и некроз гипофиза. Из-за отсутствия ПРЛ становится невозможным грудное вскармливание. Для изолированного дефицита гонадотропных гормонов характерны низкий базальный уровень ПРЛ в сыворотке и отсутствие реакции на тиролиберин и хлорпромазин.

ПРЕПАРАТЫ ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СОСТОЯНИЙ, СВЯЗАННЫХ С УВЕЛИЧЕНИЕМ УРОВНЯ СЕКРЕЦИИ ПРЛ

В настоящее время существуют 3 поколения таких препаратов.

1. Производные алкалоидов спорыньи: бромкриптин (парлодел), лизурид, перголид, лисенил, абергин). Наиболее распространенным из них является **бромкриптин**. Представляет собой синтетическое производное алкалоида спорыньи эргокриптина. Оказывает антипаркинсоническое действие, тормозит секрецию гормонов передней доли гипофиза путем стимуляции дофаминовых D2-рецепторов головного мозга. При приеме внутрь всасывается 30% препарата. Максималь-

ная концентрация в крови определяется через 2-3 часа. Выводится в основном желчью(86%), с мочой 2,5-5,5%. Противопоказаниями являются : гиперчувствительность (в т.ч. к алколоидам спорыньи), эссенциальный и семейный тремор, хорея Гентингтона, артериальная гипертензия, заболевание периферических артерий, эндогенные психозы, токсикоз беременности. Несовместим с ингибиторами МАО и алкоголем. Снижает эффект нейролептиков, пероральных контрацептивов, уменьшает акинезию, вызванную резерпином. При пролактинзависимых нарушениях менструального цикла, женском бесплодии, пролактиномах, акромегалии, доброкачественных заболеваниях молочных желез: начальная доза составляет 1,25-2,5мг 1 раз в день во время еды с последующим повышением дозы до 2,5 мг 2-4 раза в день.

2. Препараты, не относящиеся к производным алкалоидов спорыньи, синтезированные специально для снижения уровня пролактина. К ним относится квинаголид (норпролак, «Сандоз»). Этот препарат переносится лучше, чем бромкриптин. Еще одним его достоинством является возможность приема один раз в день. Препарат выпускается в таблетках по 25, 50, 75 и 100 мкг. Лечение начинают с дозы 25 мкг в сутки в первые 3 дня и продолжают по 50 мкг в сутки в последующие 3 дня. Начиная с 7-го дня, рекомендуемая доза составляет 75 мкг в сутки. Затем дозу, при необходимости, постепенно увеличивают, но не чаще чем 1 раз в неделю. Поддерживающая доза составляет 75-150 мкг в сутки. Препарат принимают перед сном, вместе с приемом пищи.

3. Производное алкалоида спорыньи эрголина с длительным действием – карбеголин (достинекс, «Фармация и Апджон»). В начале лечения он назначается в дозе 0,5 мг 1 раз в неделю (по 1/2 таблетки 2 раза в день вместе с приемом пищи). Дозировка увеличивается постепенно, с шагом 0,5 мг в месяц. Поддерживающая доза составляет, обычно, 1-2 мг в неделю.

К преимуществам этого препарата относятся, помимо продолжительного действия, более быстрое снижение уровня пролактина, больший процент восстановления овуляторных циклов, выраженное влияние на пролактиномы, лучшая переносимость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекперов Р.Т., Насонов Е.Л., Масенко В.П. и др. // Клини. мед., – 1998, – №4. – С.25-29.
2. Балаболкин М.И. Эндокринология.-М., 1998.

3. Гладкова А.И. // Пробл. репрод. – 1998. – №6. – С.21-28.
4. Головкин В.И., Михайленко А.А., Раков А.А. // Сов.медицина. – 1991. – №10. – С.15-17.
5. Горнинченко И.И. Медико-психологические аспекты брака и семьи. – Харьков, 1985.
6. Гурин А.А. Содержание в крови пролактина, тиреотропина, гонадотропинов и некоторых показателей липидного обмена при диабетической нефропатии. // Материалы конференции студентов и молодых ученых. – Витебск, 2000. – С.127.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Персистирующая галакто-аменорея: (этиология, клиника, лечение). – М., 1985.
8. Изатулин В.Г. Влияние пролактина на макрофаги очага раневого воспаления. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 1986.
9. Макаровская Е.Е., Иловайская И.А., Мартынов А.В. и др. // Пробл. эндокринол.- 1995.- №2.- С.19-22.
10. Насонов Е.Л., Клюквина Н.Г., Масенко В.П. и др. // Клини. ревмат. – 1997. – №2. – с.23-28.
11. Овсянникова Т.В., Минина Л.С. Клинико-диагностическая значимость определения уровня пролактина в сыворотке крови человека. Метод. рекоменд. – М., 1995.
12. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Практ. руководство. – Витебск, 1998.
13. Петрачук О.М., Смирнов А.Н., Смирнова О.В. // Бюл. эксп. биологии и медицины. – 1997. – 124(9):351-5
14. Сухоруков В.С., Тарабарин С.В. // Успехи совр. биол.- 1993.-Т.113, вып. 3.- С. 366-377.
15. Юнда И.Ф., Наприенко А.К., Имшинецкая Л.П. и др. // Материалы II Респ. конф. андрологов.- Цхалтубо/Тбилиси: Мецнииреба, – 1986, – С. 105-108.
16. Abraham E.J., Frawley L.S. // Life-Sci. , 1997; 60(17): 1457-65.
17. Arden K.C., Boutin J.M., Djiane J. et al. / Cytogenet Cell Genet. 1990;53(2-3):161-5.
18. Arey B.J., Freeman M.E. // Endocrinology. 1990 Jan; 126 (1):279-84.
19. Athreya B.H., Rettig P., Williams W.V. // Immunol-Res. 1998; 18(2): 93-102.
20. Atkinson P.R., Seely J.E., Klemcke H.G. et al. // Biochem.biophys. Res.Comm. 1988,155 (3):1187-1193.
21. Baert D., Matthys C., Gillardin J.P. et al. / Acta Gastroenterol. Belg. 1998 Oct-Dec; 61(4):407-9

22. Balsa J. A., Sanchez-Franco F., Pazos F. et al. // *Neuroendocrinology*. 1998 Nov; 68(5): 326-33.
23. Ben-Jonathan N., Arbogast L.A., Hyde J.F. // *Prog. Neurobiol.* 1989;33(5-6):399-447.
24. Bommer G., Ritz E., Pozo E.D. et al. // *Lancet* 1978; 2: 496-497.
25. Buvat J., Lemaire A., Buvat-Herbant M. et al. // *Hormone Res.*, 1985; 22: 3: 196-203.
26. Cassy S., Charlier M., Guillomot M. et al. // *FEBS-Lett.* 1999 Feb 19; 445(1): 207-11
27. Chen R.P., Ingraham H.A., Treacy M.N. et al. // *Nature*. 1990 Aug 9;346(6284):583-6.
28. Clapp C., Escalera G.M. // *News Physiol. Sci.*-1997, 12: 231-237.
29. Clement-Lacroix P., Ormandy C., Lepescheux L. et al. // *Endocrinology*. 1999 Jan; 140(1): 96- 105.
30. Deloukas et. al. // *Science*, 1998, 282:744-774.
31. Dupont A., Barden N., Cusan L. et al. // *Fed. Proc.* 1980 Jun;39(8):2544-50.
32. Durham R.A., Johnson J.D., Eaton M.J. et al. // *Eur. J. Pharmacol.* 1998 Aug 21; 355(2-3): 141-7.
33. Fluckiger E., del Pozo E., von Werder K. / *Berlin*, 1982, 23:224.
34. Freemark M., Driscoll P., Maaskant R. et al. // *J. Clin. Invest.* 1997 Mar 1; 99(5): 1107-17
35. Fridman R.C., Franza A.Y. // *Horm Behav* 1977; 9(1): 19-22.
36. Ginsburg E., Vonderhaar B.K. // *Cancer. Res.* 1995 Jun 15; 55(12): 2591-5
37. Hayden T., Bonney R., Forsyth I. et al. // *J. Endocrinol.*, 1979, 80: 259-269.
38. Horrobin D.F., Nasar B.A., Manku M.S. / *J. Endocrinol.*, 1974, 63:44-46.
39. Horseman N.D. // *J. Mammary Gland. Biol. Neoplasia*. 1999 Jan; 4(1): 79-88
40. Hwang P., Guyda H., Freisen H.G. // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*, 1971, 68:1902-1906
41. Kaneko H., Fujikawa T., Alam K.S. et al. / *Biochem. Mol. Biol. Int.* 1998, Oct; 46(2): 411-4
42. Klibanski A., Greenspan S.L. // *New Engl. J. Med.*, 1986, 315:1511-1514
43. Kokot F. // *Gesamte Inn. Med.*, 1980, 35, supp 34.
44. Leroith D., Danovitz G., Trestan S., Spits I.M. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1979, 49:815
45. Lewis U.J., Sing R.N.P., Sing Y.N. et al. // *Endocrinology*, 1985, 116(1):359-363
46. Magrini G., Ebner J.R., Burckardt P. et al. // *J. Clin. Endocr. Metab.* 1976; 43(4): 944, 947.
47. Mainona G.R. // *Acta endocr.*, 1980, 95:145-150.
48. Marckoff E., Lee D.W. // *J. Clin. Endocr.*, 1987, 65:1102-1106.
49. McCann S.M., Franci C.R., Favaretto A.L. et al. // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1997, Apr; 30(4): 427-41.
50. Misery L. // *Pathol. Biol. Paris*. 1996, Dec; 44(10): 867-74.
51. Nagy G., Mulchahey J.J., Smyth D.G. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988, Feb; 151(1):524-9.
52. Novak R.F. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1991, Jul;115(7):654-9.
53. Ohkubo T., Tanaka M., Nakashima K. et al. // *Gen. Comp. Endocrinol.* 1998, Jan; 109(1): 60-8
54. Pansini F., Beegamini C.M., Malfaccini M. et al. // *J. Endocr.* 1985, 106(1):81-85.
55. Peces R., Horcajada C., Lopez-Novoa J.M. // *Nephron*, 1981, 28:11.
56. Pelligrini I., Gunz G., Ronin C. // *Endocrinology*, 1988, 122(6):2667-3674.
57. Perez-Castro C., Penalva R., Paez-Pereda M. et al. // *Endocrinology*. 1999, Feb; 140(2): 690-7
58. Raboch J., Mellon J., Starka Z. // *Arch. Sex. Behav.* 1975; 4: 541-545.
59. Richards R.G., Hartman M. // *J. Invest. Dermatol.* 1996 Jun; 106(6): 1250-5.
60. Sarborio A., Conti A., Ambrosi B. // *J. Endocr. invest.*, 1990, 13:419-422.
61. Steinmetz R., Brown N.G., Allen D.L. et al // *Endocrinology*. 1997, May; 138(5): 1780-6.
62. Takeya U. // *Nippon. Sanka. Fujinka. Gakkai. Zasshi*. 1995, Aug; 47(8): 824-32.
63. Tashjian A.H., Barowsky N.J., Jensen D.K. // *Biochem. biophys. Res. Commun.* 1971, 43:516-523
64. Tindal J.S. // *Endocrine hypotalamus.* - London, 1978, p.333-360.
65. Van de Kar L.D., Rittenhouse P.A., Li Q. et al. // *Behav. Brain Res.* 1996; 73(1-2): 203-208.
66. White W.F., Hedlung M.T., Weker G.T. // *Endocrinology*, 1974, 94:1422-1426.
67. Yuan Z. F., Pan J.T. // *Endocrinology*. 1996, Oct; 137(10): 4120-5.
68. Yu-Lee L.Y. // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1997, May; 215(1): 35-52.

SUMMARY

Gurin A.A.

FEATURES OF PHYSIOLOGY OF PROLACTIN AND MEDICAL CORRECTION OF INFRINGEMENTS IT'S SECRETION

Features of physiology of prolactin and medical correction of infringements it's secretion are found.